

Çocukluk çağı Hodgkin lenfomasında tedavi

Treatment of Hodgkin's lymphoma in children

Rejin KEBUDİ,¹ Sema BÜYÜKKAPU BAY²

¹*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul;*

²*İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

Günümüzde tanı ve tedavideki gelişmelerle birlikte Hodgkin lenfomalı çocuklarda uzun süreli sağ kalım önemli ölçüde artmıştır. Fakat sitotoksik tedaviler ve radyoterapi uzun dönemde çeşitli sorunlara neden olduğundan bu çocuklarda amaç etkin ve en az yan etkisi olan tedavileri uygulamak olmuştur. Bunlar genellikle “risk- yanıt ilişkili ve cinsiyete göre” yaklaşım ile kombine çoklu tedaviler şeklindedir. Bu derlemede Hodgkin lenfoma tedavisinde yıllar içinde uygulanan tedaviler ve sonuçları irdelenmiştir.

Anahtar sözcükler: Hodgkin lenfoma; kemoterapi; radyoterapi; risk-yanıt ilişkisi.

With the advances in current diagnostics and treatment modalities the survival in children with Hodgkin's lymphoma have significantly increased. The aim of the treatment nowadays is administering the most effective and least toxic treatment. This has led to “risk adapted, response and gender modified” treatments. In this review, the treatment modalities and results used in Hodgkin's lymphoma in children within decades have been assessed.

Key words: Hodgkin lymphoma; chemotherapy; radiotherapy; risk-adapted response based.

Hodgkin lenfoma (HL), Amerika Birleşik Devletlerinin “Surveillance, Epidemiology and End Results” (SEER) verilerine göre 0-14 yaş grubundaki yıllık kanser olgularının %4'ünü oluşturmaktadır.^[1] Türkiye’de Türk Pediatrik Onkoloji Grubu, Pediatrik Tümör Kayıt sistemi 2002 verilerine göre Hodgkin lenfomanın çocukluk çağı kanserleri arasındaki sıklığı %9.9’dur ve yılda yaklaşık 106 yeni pediatrik Hodgkin lenfoma tanılı olgu olmaktadır.^[2] Ülkemizdeki Hodgkin lenfoma gelişmiş ülkelerden farklı epidemiyolojik özellikler göstererek erken yaşta (<14) ve erkek cinsinde daha sık, histopatolojik olarak da mikst selüler tip daha yaygın olarak görülmektedir.^[3] İyi merkezlerde doğru evrelendirme ve etkin tedavi ile kür şansının %90’ların üzerinde olduğu bu hastalığın tedavisinde amaç, kür sağlamak ve bu arada hastaya minimal morbidite ve maksimal hayat kalitesi verebilmektir.

Tedaviye bağlı erken ve geç yan etkileri önlemek veya azaltmak için tüm malignitelerde etkin minimum tedaviyi vermek önem kazanmaktadır. Hastalığın kontrolü, hastalığın yaygınlığı ile ilişkili olduğundan, HL’de de tedavi şekillerindeki sınırlamalar örneğin; riske ve cevaba bağlı tedavi, düşük riskli hastalarda kemoterapi (KT) süresinin kısaltılması, alkile edici ajan kullanılmaması, radyoterapi (RT) sahalarının daraltılması, dozun azaltılması, erken ve iyi yanıtı seçilmiş olgularda ise RT verilmemesi gündeme gelmiştir.

Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfomasında Evreleme

Hodgkin lenfomada Ann Arbor evrelemesi kullanılmaktadır.^[4] Hodgkin lenfomada eskiden patolojik evreleme yaygın iken, zaman içinde hem Avrupa, hem de Amerika’da klinik evreleme uygulamasına geçilmiştir.^[5-7]

İletişim (Correspondence): Prof. Dr. Rejin KEBUDİ. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul.

Tel: +90 - 212 - 414 24 34 e-posta (e-mail): mail-rejinkebudi@yahoo.com

© 2015 Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği - © 2015 Turkish Society for Radiation Oncology

Tablo 1

Çocukluk çağı Hodgkin hastalığında sık kullanılan bazı kemoterapi protokolleri

| İsim | İlaçlar | Doz | Uygulama yolu | Gün |
|--|----------------|-----------------------|---------------|--------|
| MOPP (28 günde bir verilir) | Mechlorethamin | 6 mg/m ² | IV | 1,8 |
| | Vincristin | 1.4 mg/m ² | IV | 1,8 |
| | Procarbazin | 100 mg/m ² | PO | 1-15 |
| | Prednizolon | 40 mg/m ² | PO | 1-15 |
| COPP (MOPP'deki mechlorethamin yerine verilir) | Cyclofosfamid | 600 mg/m ² | IV | 1,8 |
| OPPA (28 günde bir verilir) | Vincristin | 1.5 mg/m ² | IV | 1,8,15 |
| | Procarbazin | 100 mg/m ² | PO | 1-15 |
| | Prednizolon | 60 mg/m ² | PO | 1-15 |
| | Adriamycin | 40 mg/m ² | IV | 1,15 |
| OPA OPPA'dan procarbazin çıkarılır | | | | |
| ABVD (28 günde bir verilir) | Adriamisin | 25 mg/m ² | IV | 1,15 |
| | Bleomisin | 10 U/m ² | IV | 1,15 |
| | Vinblastin | 6 mg/m ² | IV | 1,15 |
| | Dacarbazin | 375 mg/m ² | IV | 1,15 |
| | | | | |

Detaylı anamnez (B semptomları yönünden de), fizik muayene ve gerekli görüntüleme yöntemleri ile klinik evreleme yapılmaktadır. Nazofarenks bölgesi dahil boyun bölgesini görüntülemeye bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntülemesi (MRG); mediastinal bölgeyi değerlendirmede posteroanterior ve lateral akciğer grafileri ve BT genellikle yeterlidir. Yetmişli yıllar ve seksenlerin başında retroperitoneal saha tutulumunun, böylelikle kesin evrenin belirlenmesi amaçlı evreleme laparotomisi ve splenektomi uygulanmakta idi.^[8,9] Bu yöntemin çocukluk çağında sakıncalarının olması ve görüntüleme yöntemlerinin hassasiyetindeki artış ile bugün bu yöntemler kullanılmamaktadır. Batın BT'si ve/veya MRG ile batın ultrasonografisinin birlikte kullanılarak yapıldığı görüntülemelerde karaciğer veya dalakda anormal dansitelerin varlığı gösterilebilmektedir.^[10] Kemik iliği biyopsisi, ektranodal hastalık tutulum bölgesi olarak değerlendirilmesi amaçlı her hastaya yapılır. Kemik sintigrafisi ise kemik ağrısı, alkalin fosfataz yüksekliği olan hastalarda kemiklerin değerlendirilmesi amaçlı yapılmaktadır.^[11]

Günümüzde fonksiyonel nükleer görüntülemeler HL'li hastalarda tanısal amaçlı rutin görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Pozitron emisyon tomografi (PET) lenfomalarda evreleme

ve takipte fonksiyonel görüntüleme yöntemi olarak galyum (Ga-67) sintigrafisinin yerini almıştır.^[12-17] Bu incelemede radyoaktif glukoz analogu olan 18-fluoro-2-deoksiglukoz'un (¹⁸FDG) tutulumu tümörün proliferatif aktivitesi ile koreledir. Diğer görüntüleme yöntemlerinin az volümlü hastalıklarda duyarlılıklarının düşük olması, normal büyüklükteki lenf nodunda tümör tutulumunun gösterilememesi, tedavi sonrası rezidü kitlede fibröz ve nekrotik doku ile aktif tümörün BT veya MRG ile ayırt edilememesi nedeni ile bu sınırlamalara fonksiyonel görüntüleme yöntemi olan ¹⁸FDG-PET üstünlük sağlamıştır ve bugün HL'nin tedavi öncesi evrelemesi, tedavisi sırasında ve tedavi bitiminden sonraki cevabın değerlendirmesinde rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır.^[18,19]

Tedaviye yanıtın bilinmesi, prognozu daha iyi olan erken evrelerde daha kısa süreli ve radyoterapisiz tedavi kullanılarak geç yan etkilerin azaltılmasına; prognozu daha kötü olan ileri evrelerde ise etkin ve daha uzun süreli tedaviler ile sağ kalımın artırılmasına olanak sağlar.

Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfoma Tedavisinin Tarihçesi

Hodgkin lenfomanın tedavisinde radyoterapinin anahtar rolü ilk defa Peters tarafından 1950'ler-

Tablo 2

Çocukluk çağı Hodgkin lenfomasında tek radyoterapi sonuçları

| Kaynak | Hasta sayısı | Evre | RFS (%) | S (%) | Median izlem süresi (yıl) |
|-----------------|--------------|--------------|---------|-------|---------------------------|
| IF | | | | | |
| Jereb, 1984 | 51 | PSIA-IIA | 71 | | 4.2 |
| Russell, 1984 | 28 | CSIA-IIA | 46 | | 10 |
| EF/TNI | | | | | |
| Mauch, 1983 | 50 | PSIA-IIA | 88 | 95 | 5.2 |
| Donaldson, 1976 | 29 | CS, PSIA-IIA | 65 | 90 | 2 |
| Jenkin, 1980 | 52 | PSIA-IIIB | 57 | 89 | 2 |

IF: Tutulmuş saha; EF: Genişletilmiş alan; TNI: Total nodal ışınlanma; PS: Patolojik evre; CS: Klinik evre.

de ortaya atılmıştı.^[20] Radyoterapi ile birlikte veya nüks eden olgularda uygulanan tek ilaç denemeleri pek etkin bulunmamış,^[21] ancak iki veya daha fazla ilaç kombinasyonlarına yanıtın daha iyi olduğu dikkati çekmişti. Bunun üzerine geliştirilen ilk etkin ilaç kombinasyonu mechlorethamin, vincristin, procarbazine ve prednizolondan oluşan MOPP idi. 1970'de De Vita ileri evrede MOPP ile %81 oranında tam yanıt,^[22] 1986'da Longo ve ark. 10 yıllık takipte %54 oranında hastaliksız sağ kalım (disease free survival; DFS) bildirmişlerdi.^[23] MOPP benzeri kombinasyonlarla (MVPP, COPP, CVPP vb.) elde edilen yanıtlar benzer olmuştu. MOPP'ye alternatif bir tedavi olarak adriamycin, bleomycin, vinblastin ve dakarbazinden oluşan ABVD 1974'de Bonadonna tarafından ortaya atılmıştı; MOPP'ye dirençli olan 71 olguda %55 oranında tam yanıt, yedi yılda ise %53 oranında sağkalım bildirilmişti.^[24]

1980 ortalarında MOPP/ABVD alterne^[25] ve MOPP/ABV hibrid^[26] şemaları geliştirilmişti. Bu şemalarda birçok ilacın bir arada kullanılması ile tümör hücrelerinde direnç gelişiminin önlenmesi ve her bir ilacın kümülatif dozunun daha düşük oranda olmasıyla, ilaca bağlı yan etkilerin kısmen önlenmesi amaçlanmıştı. Tablo 1'de sık kullanılan bazı kemoterapi protokolleri belirtilmiştir. Radyoterapi yönünden de yıllar içinde çocukluk çağında yan etkilerin azaltılması amacı ile yapılan çalışmalarda kombine multi ajan kemoterapi ile düşük doz tutulu alan ışınlanmasının etkinliği gösterilmiş ve bazı olgularda verilmemesi gündeme gelmiştir.^[27-29]

Çocukluk çağı Hodgkin Lenfomasında Dünyadaki Çeşitli Merkezlerin Tedavi Sonuçları

Tek tedavi şekli olarak radyoterapi

Radyoterapi HL'de etkin olmasına rağmen tek tedavi şekli olarak kullanıldığında sonuçlar hastalığın yaygınlığı, kullanılan sahalara ve doza bağlıdır.^[6] Tek başına radyoterapi uygulanan çocukluk çağı HL çalışmalarının sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Çocuklarda radyoterapinin geç yan etkileri göz önüne alındığında, tutulmuş saha (involved field; IF) ve düşük doz uygulamalarının önemi ortaya çıkar. Ancak bu uygulamaların tek tedavi şekli olarak sonuçları tatmin edici değildir.^[8,9,30-32] Bazı merkezlerde evre IA'da radyoterapi tek tedavi şekli olarak uygulanmakta idi.^[33,34] Ancak günümüzde çocukluk çağı HL'de radyoterapi tek tedavi şekli olarak kullanılmamaktadır.

Tek tedavi şekli olarak kemoterapi

Çocukluk çağında HL'de tek KT ile tedavi sonuçları ilk kez radyoterapi olanağının olmadığı Uganda'da Olweny ve ark. tarafından bildirilmişti.^[35] Her klinik evreden toplam 48 çocuğa altı kür MOPP uygulanmış, beş yıllık sağ kalım erken evreler için %75, ileri evre için %60 olarak bulunmuştu. Tan ve ark. çoğu ileri evre 11 çocuğun sekizinde tek kemoterapi ile nüksüz sağ kalım bildirmişlerdi.^[36] Bazı merkezler ise radyoterapi komplikasyonlarından sakınılması amaçlı sadece KT içeren MOPP ve derivelerinden oluşan çok

Tablo 3

Bazı merkezlerin tek tedavi şekli olarak kemoterapi sonuçları

| Kemoterapi | Evre | Hasta sayısı | EFS (%) | S (%) | İzlem (yıl) |
|-----------------------------------|---------------------|--------------|---------|-------|-------------|
| CCG ^[42] | | | | | |
| 6 MOPP/6ABVD | III-IV | 57 | 77 | 84 | 4 |
| POG ^[29,43] | | | | | |
| 4 MOPP/4 ABVD | IIB, IIIA, IIIB, IV | 81 | 79 | 96 | 5 |
| 3 MOPP/3ABVD | PS I, IIA, IIIA | 79 | 83 | 94 | 8 |
| Uganda ^[32] | | | | | |
| 6 MOPP | I-IV | 48 | 75 | | 5 |
| Madras, Hindistan ^[44] | | | | | |
| 6 COPP/ABV | I-IV | 53 | 90 | | 5 |
| Nikaragua ^[40] | | | | | |
| 6 COPP | I-IIA | 14 | 100 | | 3 |
| 8-10 COPP-ABV | IIB, III, IV | 34 | 75 | | 3 |
| Hollanda ^[37] | | | | | |
| 6 ABVD | I-IV | 17 | 70 | 91 | 8 |

ABVD: Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dacarbazin; CCG: Children cancer group; COPP: Cyclofosfamid, vincristin, procarbazine, prednizolon; COPP-ABV: Cyclofosfamid, vincristin, procarbazine, prednizolon, adriamisin, bleomisin, vinblastin; MOPP: Mechlorethamin, vincristin, procarbazine prednizolon; POG: Pediatric oncology group; S: Sağ kalım.

kür sayılarında tedavi uygulamışlardı (Tablo 3). Bu çalışmalarda iki ile dokuz yıl arasında değişen medyan izlem sürelerinde erken evrelerde etkileyici sonuçlar bildirilmiş olmasına rağmen tedavilerde yüksek doz alkilleyici, antrasiklin ve bleomisin kullanılması nedeni ile morbidite ve toksik hasarın arttığı görülmüştür.^[37-41] Altı kür MOPP'nin hem erişkin, hem de pediyatrik çalışmalarda erkeklerin %90'ında steriliteye yol açtığı ayrıca sekonder lösemi riskini artırdığı bilinmektedir.

Ayrıca bu çalışmalarda hasta sayısının kısıtlı olması, birçok çalışmada büyük lenfadenopati veya geniş mediasten kitlesi ile başvuran hastaların çalışmaya alınmaması gibi hasta seçiminin yapıldığı, bazı çalışmalarda ise izlem süresinin kısa olması gibi hususlar da dikkate değerdir.

Kemoterapi ile Radyoterapinin Birlikte Kullanıldığı, "Risk ve Yanıt Göre" Yapılan Tedavinin Uygulandığı Kuzey Amerika ve Avrupa Gruplarının Çalışmaları

1960 sonları ve 1970 başlarında, çocukluk çağı ileri evre HL'de daha iyi sonuçlar alabilme amacıyla kemoterapi ve radyoterapi birlikte kullanılmaya başlanmıştı. Erişkinde KT ile birlikte kullanıldı-

ğında RT dozlarının düşürülmesinin sağ kalımı düşürmeyip, yan etkilerin azaltılmasına yol açtığına görülmesi çocuklarda da RT dozlarının düşürülmesi ve tedavi sahalarının daraltılarak tutulu alan şeklinde uygulanmasına ön ayak olmuştu.^[45] Pediyatrik hastalarda 5-10 yıllık sağ kalımın %90'ların üzerine çıkarılmasına rağmen uygulanan tedavilere bağlı olarak geç dönemde gelişen sekonder maligniteler ve komplikasyonlar nedeni ile bu başarının belirgin olarak azalması ve takip eden yıllarda bu oranın daha da arttığına görülmesi,^[32,46] Avrupa ve Amerikada ki çeşitli gruplar tarafından hastaların risk gruplarına ayrılarak "risk ve yanıt ilişkili" tedavi uygulamaları ile düşük riskli hastalarda daha az, yüksek riskli hastalarda yoğun tedavi ile uzun süreli sağ kalımın sağlanacağı tedavi protokollerini gündeme getirmiştir.^[47-51] Cevap ilişkili tedavi ile amaç radyoterapi doz, volüm veya her ikisinin hangi hastada azaltılacağına veya radyoterapinin hangi hastada uygulanmayacağına ayırt edilmesi idi.^[43,47,49,52]

Almanların DAL-HD kodlu HL protokol çalışmaları 1978'de başlamış ve üç-dört sene aralarla elde edilen sonuçlara göre toksisitenin azaltılması amaçlı kemoteropetiklerin düzenlenmesi (erkek-

lerde prokarbazin kullanılmaması) ve cevaba bağlı olarak KT ve/veya RT'nin azaltılması şeklinde basamak basamak modifiye edilerek en son yedinci çalışma olan GPOH-HD-2002 ile bugünlere gelinmiştir.^[47,48,53-57]

1982'den beri evre I ve IIA'ya (grup I) iki kür OPPA, evre IIB-IIIa'ya (grup II) iki kür OPPA+iki kür COPP, evre IIIB ve IV'e (grup III) iki kür OPPA+dört kür COPP kemoterapisi uygulanmış ve kemoterapi sonrası her evrede IF RT kullanılmıştı. Bu grup 1990 yılından beri evreleme laparotomisi ve splenektomi yapmamaktadır. GPOH-HD-95 ve GPOH-HD-2002'de grup I'deki iki kür sonrası tam cevap alınan hastalara RT uygulanmadı.^[47,48]

1982 yılındaki çalışmada beş yıllık DFS %96 olarak bildirilmiştir.^[54] Evre IV'de elde edilen %81'lik beş yıllık sağ kalım, diğer birçok çalışmaya kıyasla epey yüksektir.^[54] Bu nedenle, birçok Avrupa grubu SIOP-HD 87 adı altında evre IV'de Alman protokolünü uygulamışlardır. Evre IV hastada sekiz yıllık olaysız sağ kalım (event-free survival; EFS) %77'dir.^[58]

1985 yılındaki çalışmada prokarbazin tedaviden tamamen çıkarılıp, COPP'da prokarbazin yerine metotreksat kullanıldığında grup II ve III'deki hastalarda olaysız sağ kalımın %49'lara düştüğü görülerek çalışma erken sonlandırılmıştı.^[55] DAL-HD-87 ve tekrarlayan çalışmalarda büyüme bozukluğunun önlenmesi, akciğer disfonksiyonu, hipotiroidizm, kardiyak hastalıklar ve sekonder malignitelerin önlenmesi açısından radyoterapi volümü (geniş alandan tutulu alana) ve dozu (36'dan 20 Gy'e) azaltıldı. DAL-HD-87'de prokarbazinsiz OPA ve prokarbazinli COPP ile de grup II ve III'de olaysız sağ kalımların çok düşük olduğu görüldü (%49).^[56]

OPPA'dan prokarbazinin çıkarılması ve COPP'da prokarbazin yerine düşük doz metotreksat verilmesi ile tedavi başarısında önemli düşme nedeni ile prokarbazin yerine verilebilecek benzer etkinlikte ajan çalışmaları için DAL-HD-90'da erkeklerde fertilitenin korunması amaçlı OPPA protokolündeki prokarbazin yerine etoposid toplam 500 mg/m² (OEPA) verildi. Bu tedavi ile beş yıllık EFS erkeklerde %89 ve kızlarda %91 idi ve fertilitate er-

ken evre erkek hastalarda korundu (Tablo 4).^[57]

GPOH-HD-95 çalışması ile grup I'deki kemoterapi sonrası tam remisyona sağlanan hastalarda radyoterapinin kaldırılabilirliği gösterilmiştir. Bu çalışmada beş yıllık hastalıksız sağ kalım erkeklerde kızlardan belirgin olarak düşüktü (%86; %93; p=0.005).^[47] Bu durum erkeklerde prokarbazin yerine etoposidin kullanılması ile ilişkili olarak değerlendirildi ve GPOH-HD-2002 çalışmasında OEPA'daki etoposid dozu 1250 mg/m²'ye artırıldı ve erkeklerde oral prokarbazinin tedaviden tamamen çıkarılması için COPP'deki prokarbazin yerine dakarbazin kullanılarak tedavi cyclofosfamid, vinkristin, prednizon ve dakarbazin (COPDAC) şeklinde uygulandı. Beş yıllık EFS %89 olarak saptandı. Grup II ve III'deki hastaların beş yıllık olaysız sağ kalımlarında erkekler ve kızlar arasında belirgin fark saptanmadı (%90.2; %84.7; p=0.12). Grup I'deki (düşük riskli) hastalardan radyoterapi almayanların EFS oranları (%93) ile radyoterapi alanların EFS oranları (%91) bir önceki çalışmada (GPOH-HD-95) olduğu gibi benzerdi.^[48] Bu sonuçlar ile erken evre, düşük riskli hastaların tedavisinde radyoterapinin kaldırılabilirliği gösterilmiştir.

Fransız Pedyatrik Onkoloji Grubu (SFOP) ilk ulusal Hodgkin lenfoma çalışmasını 1982-1988 yıllarında (MDH 82) yaptı.^[7] Klinik olarak evrelendirilen toplam 238 olgulu bu çalışmada erken evredeki hastalar randomize edildi ve evre I-IIA hastalarda dört kür ABVD'yi ikişer kür MOPP-ABVD alterne tedavi ve evre IB ve IIB hastalarda üçer kür MOPP-ABVD alterne tedavi sonrası tutulu alan düşük doz RT (20 Gy) uygulaması karşılaştırıldı. Dört kür ABVD ve MOPP-ABVD alterne tedavi sonrasında tutulu alan 20 Gy RT uygulanması sonrasında hastalarda benzer sağ kalım sağlandığı görüldü (DFS; %93, %90).^[7] İleri evrede altı kür MOPP/ABVD ve IF 20-40 Gy ile evre III'de %82, evre IV'de %62 düzeyinde altı yıllık hastalıksız sağkalım (DFS) elde etmişlerdi.^[7]

Bu grup daha sonra tedavi ilişkili toksisite ve geç sekellerin önlenmesi amaçlı nitrojen mustard, prokarbazin, antrasiklinlerin tedaviden çıkarıldığı yeni KT rejimini 1990 yılında MDH90 çalışması ile başlattı.^[50] Bu çalışma lokalize hastalıkta (evre IA-B, evre IIA-B) vinblastin, bleomisin, etoposid,

Tablo 4

Çocukluk çağı Hodgkin lenfomasında Almanya-Avusturya (GPOH HD) çalışmaları

| Kaynak | Kemoterapi | RT | Evre | Hasta sayısı | EFS (%) | S (%) |
|-----------------------|---------------|-----------|-----------|--------------|---------|-------|
| HD 78 ^[53] | 2OPPA/4COPP | EF 36-40 | I-IV | | | |
| HD 82 ^[54] | 2OPPA | IF 35 | I, IIA | 100 | 98 | 100 |
| | 2OPPA/2COPP | IF 30 | IIB, IIIA | 53 | 94 | 96 |
| | 2OPPA/4COPP | IF 25 | IIIB, IV | 50 | 86 | 85 |
| HD 85 ^[55] | 2OPA | IF 35 | I, IIA | 53 | 85 | 98 |
| | 2OPA/2COMP | IF 30 | IIB, IIIA | 21 | 55 | 95 |
| | 2OPA/4COMP | IF 25 | IIIB, IV | 24 | 49 | 100 |
| HD 87 ^[56] | 2OPA | IF 30 | I, IIA | 53 | 85 | 98 |
| | 2OPA/2COPP | IF 25 | IIB, IIIA | 21 | 55 | 95 |
| | 2OPA/4COPP | IF 20 | IIIB, IV | 24 | 49 | 100 |
| HD 90 ^[57] | 2OEP/PA | IF 25 | I, IIA | 275 | 94/95 | 99 |
| | 2OE/PPA/2COPP | IF 25 | IIB, IIIA | 124 | 90/96 | 97 |
| | 2OE/PPA/4COPP | IF 20 | IIIB, IV | 179 | 84/89 | 94 |
| HD 95 ^[47] | 2OEP/PA | IF20-35/# | I, IIA | 281/113 | 94/97 | |
| | 2OE/PPA/2COPP | IF20-35/# | IIB, IIIA | 212/52 | 92/78 | |
| | 2OE/PPA/4COPP | IF20-35/# | IIIB, IV | 265/57 | 91/80 | |

#: Radyoterapi verilmeyen; COMP: Cyclofosamid, vincristin, metotreksat, prednizolon; COPP: Cyclofosamid, vincristin, procarbazine, prednizolon; EFS: Olaysız sağ kalım; IF: Tutulmuş saha; OEP: Vincristin, etoposid, prednizolon; OPA: Vincristin, prednizolon, adriamisin; OPPA: Vincristin, procarbazine, prednizolon, adriamisin; RT: Radyoterapi.

prednizon (VBVP)'dan oluşan dört kür kemoterapi ve sonrasında cevabı iyi olanlara 20 Gy tutulu alan radyoterapisi, cevabı iyi olmayanlara ek iki kür OPPA sonrası RT uygulaması şeklinde yapıldı. MDH 90 ile beş yıllık olaysız sağ kalım %91 olarak saptanarak o dönemde risk ilişkili tedavi ile iyi cevap alınan grupta VBVP ve 20 Gy RT uygulamasının klasik rejim kadar etkili olduğu belirtildi (Tablo 5).^[50]

Kuzey Amerika'da ise son yıllarda yapılan çalışmalara bakıldığında Children's Cancer Group (CCG) 1995-1998 yılları arasında riske göre gruplandırdıkları hastalarda başlangıç kombine kemoterapiye tam cevap veren hastalarda radyoterapi kullanılmadan iyi bir sağ kalım sağlanabilir mi sorusuna cevap olarak bir çalışma başlattı. Bu çalışmada (C5942) riske göre üç gruba ayrılan toplam 829 hastadan başlangıç kemoterapiye tam cevap veren

501 hasta, düşük doz tutulu alan ışınlanması yapılanlar ve yapılmayanlar şeklinde randomize edildi ve üç yıllık olaysız sağ kalım (EFS) RT alanlarda %92, RT almayanlarda ise %87 olarak saptandı (p=0.057).^[59] Bu çalışmanın uzun dönem izlem sonuçlarına bakıldığında sekiz yıllık olaysız ve genel sağ kalım (OS) oranlarının ışın alan grupta %91.2 ve %97.1; ışın almayan grupta %82.9 ve %95.9 olduğu ve tutulu alan ışınlanması OS'ye etki sağlamazken EFS'de belirgin artış sağladığı görüldü. Bunun sonucunda hasta bazında düşünülerek, hasta ve hastalık özellikleri, erken yanıt değerlendirmesine göre hangi hastanın IFRT'den fayda göreceğinin kararının verilmesinin önemi vurgulanmıştır.^[60]

Children Oncology Group (COG), 1996-2000 yılları arasında düşük riskli hastalardan (Evre I, II, IIIA) tedaviye erken cevap verenlerde KT kür sayısının azaltılması amaçlı P9426 çalışmasını yaptı.

Tablo 5

Fransız Pediatrik Onkoloji Grubu (SFOP) Hodgkin lenfoma çalışması

| Kaynak | Kemoterapi | RT | Evre | Hasta sayısı | EFS (%) | İzlem (yıl) |
|------------------------|------------------------------|----------|-------|--------------|---------|-------------|
| MHD-82 ^[7] | 4ABVD | 20-40 IF | I-IIA | 79 | 90 | 6 |
| | 2MOPP/2ABVD | 20-40 IF | I-IIA | 67 | 87 | 6 |
| | 3MOPP/3ABVD | 20-40 EF | I-IIB | 31 | 89 | 6 |
| | 3MOPP/3ABVD | 20-40 EF | III | 40 | 82 | 6 |
| | 3MOPP/3ABVD | 20-40 EF | IV | 21 | 62 | 6 |
| MHD-90 ^[50] | 4VBVP, iyi cevaplı | 20 IF | I-II | 171 | 91 | 5 |
| | 4VBVP+1-2 OPPA, kötü cevaplı | 20 IF | I-II | 27 | 78 | 5 |

ABVD: Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dacarbazin; EF: Geniş saha; EFS: Olaysız sağ kalım; IF: Tutulmuş saha; MOPP: Mechlorethamin, vincristin, procarbazine, prednizolon; OPPA: Vincristin, procarbazine, prednizolon, adriamisin; OS: Genel sağ kalım; RT: Radyoterapi; VBVP: Vinblastin, bleomisin, etoposid, prednizolon.

Bu çalışmada iki kür kombine KT (D, doksorubisin; B, bleomisin; V, vinkristin; E, etoposid) sonrası tam cevap alınan grupta daha fazla KT verilmeden tutulu alan radyoterapisi uygulandı.^[51] Bu hastaların sekiz yıllık takiplerinde EFS'yi %86; OS'yi ise %96 olarak saptadılar ve tartışılan tedavi şekillerinden birinin en iyi seçenek olarak değerlendirilmesinin mümkün olmadığını belirttiler.^[61]

Children Oncology Grup, 1997-2001'de orta ve yüksek riskli hastalarda risk adapte, cevap ilişkili olarak P9425 çalışması ile yoğun KT ile tümör stabilitesini ve hızlı tümör yıkımını sağlayarak tedaviye erken cevap verenlerde kümülatif dozun azaltılması amaçlı ABVE-PC'li (adriamisin, bleomisin, vinkristin, etoposid, prednizon, cyclofosfa-

mid) kemoterapi ve sonrasında IFRT uyguladı.^[62] Bu tedavi ile beş yıllık EFS'yi %84; OS'yi %95 olarak saptayarak, yüksek riskli hastalarda yoğun kemoterapi uygulaması ile erken cevabın sağlanabileceği ve kümülatif dozun azaltılabileceği görüldü.^[62]

Children's Cancer Group, 1999-2001'de C59704 çalışması ile yüksek riskli hastalarda erken dönemde yoğun KT (BEACOPP; bleomisin, etoposid, adriamisin, cyclofosfamid, vinkristin, prednizon, procarbazine) uygulanması ile sağ kalım ve toksisite oranlarına bakıldığı çalışmada, cinse bağlı olarak geç dönemde oluşabilecek toksisite-lerin azaltılması amacı ile iki-dört kür kemoterapi sonrası hızlı cevap veren hastalarda cinse özgü ola-

Tablo 6

Kuzey Amerika Pediatrik Hodgkin Lenfoma Gruplarının bazı son çalışmaları

| Çalışma | Risk grup | Hasta sayısı | Sonuç |
|------------------------|-------------------|--------------|---|
| C5942 ^[60] | Tüm risk grupları | 826 | 10 yıllık EFS %83.5 10 yıllık OS %92.5 |
| P9425 ^[62] | Orta-yüksek risk | 216 | 5 yıllık EFS %84 5 yıllık OS %95 |
| P9426 ^[61] | Düşük risk | 255 | 8 yıllık EFS %86.3 8 yıllık OS %96.5 |
| C59704 ^[64] | Yüksek risk | 98 | 5 yıllık EFS %94 5 yıllık OS %97 |

EFS: Olaysız sağ kalım; OS: Genel sağ kalım.

rak yoğunluğu azaltılmış devam tedavisi uyguladı.^[63] Cinse bağlı geç dönemde oluşabilecek toksisite-lerin takibi halen yapılmakta olan çalışmada altı yıllık EFS %94 olarak saptanarak^[64] daha önce yapılmış olan yüksek riskli hastalardaki tedavi protokollerinin sonuçlarından daha iyi bulundu.^[47,48,60,62] Bu çalışmada yazarlar yüksek riskli HL'li hastalarda "cevap ilişkili tedavi" ile erken yoğun tedaviye hızlı cevap verenlerde daha düşük yoğunlukta tedavi ile devam edilmesinin yüksek sağ kalım elde edilmesinde etkili olduğunu belirtmektedirler.^[64]

St. Jude/Stanford/Dana Farber'da düşük riskli HL'li hastalarda tedavinin ve toksisitenin azaltılması amaçlı alkilleyici ajan, bleomisin ve etoposid kullanılmadan VAMP'li (vinkristin, adriamisin, methotreksat, prednizolon) KT ve sonrasında tutulu alan düşük doz radyoterapinin uygulandığı 1990-2000 yılları arasındaki çalışmada 10 yıllık OS %96.1; EFS %89.4 olarak saptandı.^[49] Bu çalışma daha sonra 2000-2008 yılları arasında non-randomize olarak düşük riskli, tedaviye erken tam cevap veren hastalarda dört kür VAMP sonrası RT uygulanan ve uygulanmayan grup şeklinde değerlendirildiğinde, iki yıllık EFS'yi RT almayan grupta %89.4; RT alan grupta %92.5 olarak (p=0.61) saptadılar.^[65] Bu şekilde alkilleyici ajan, bleomisin, etoposid, radyoterapi kullanılmadan risk adapte, cevap ilişkili tedavi yaklaşımı ile düşük riskli seçilmiş hasta gruplarında uygulanabilecek etkili ve daha iyi tolere edilebilen tedavi şeması olduğunu vurgulamışlardır.^[65]

St. Jude/Stanford/Dana Farber'da 1993-2000 yılları arasında yüksek riskli hastalarda alkilleyici, antrasiklin ve radyoterapiye bağlı toksisite-lerin azaltılması amaçlı risk adapte VAMP/COP'li (vinkristin, adriamisin, methotreksat, prednizolon, cyclofosfamid, vinkristin, prokarbazin) kemoterapi ve sonrasında uyguladıkları cevap ilişkili radyoterapinin değerlendirmelerinde geç rekürrenslerin çok olması nedeni ile çalışma erken sonlandırıldı.^[66] Hastaların beş yıllık EFS'leri %75 olarak saptanarak, yazarlar yüksek riskli hastalarda alkilleyicilerin başarılı tedavide gerekli olduğunu vurguladılar.^[66]

Sonuç olarak 1990'lardan günümüze kadar çeşitli gruplar tarafından yapılan çalışmalarda, erken

evre HL'de %90'ların üzerinde olan sağ kalımın devamı sağlanırken toksisitenin azaltılması amaçlandı. Bu çalışmalarda çoklu ajan içeren kemoterapiler sıklıkla radyoterapi ile birlikte risk ve yanıt göre, bazı protokollerde de yan etkileri azaltma amaçlı cinsiyete göre verildi. Bugüne kadar ki verilere göre erken evre, düşük riskli hastalarda mevcut şemalardan birinin diğerine üstün olmadığı görülmekte ve "risk-yanıt ilişkili" yaklaşım ile 2-4 kür kombine kemoterapi ve sıklıkla eklenen tutulu alan radyoterapisinin tedavide standart olarak kabul edildiği görülmektedir.

İleri evre hastalarda ise altı kür, alkilleyici ajan da içeren kemoterapi şemaları ve tutulu alan radyoterapisi ile iyi sonuçlar alınmaktadır.

Kaynaklar

1. Scheurer ME, Bondy ML, Gurney CG. Epidemiology of childhood cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Pediatric oncology. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins; 2011. p. 638-63.
2. Kutluk T, Yeşilipek A. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu/ Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Tümör Kayıtları. www.turkishpediatricancerregistry.org, 2007.
3. Çavdar A, Gözdaşoğlu S, Babacan E. Type I epidemiologic pattern of Hodgkin disease in Turkish Children. Hodgkin Sempozyumu, İstanbul, 13-15 Kasım 1996, s. 14-5.
4. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res 1971;31(11):1860-1.
5. Jenkin D, Doyle J, Berry M, Blanchette V, Chan H, Doherty M, et al. Hodgkin's disease in children: treatment with MOPP and low-dose, extended field irradiation without laparotomy. Late results and toxicity. Med Pediatr Oncol 1990;18(4):265-72.
6. Lange B, Littman P. Management of Hodgkin's disease in children and adolescents. Cancer 1983;51(8):1371-7.
7. Oberlin O, Leverger G, Pacquement H, Raquin MA, Chompret A, Habrand JL, et al. Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease: the experience of the French Society of Pediatric Oncology. J Clin Oncol 1992;10(10):1602-8.
8. Derek R, Jenkin T, Berry MP. Hodgkin's disease in children. Semin Oncol 1980;7(2):202-11.
9. Russell KJ, Donaldson SS, Cox RS, Kaplan HS. Childhood Hodgkin's disease: patterns of relapse. J Clin Oncol 1984;2(2):80-7.
10. Leite NP, Kased N, Hanna RF, Brown MA, Pereira JM,

- Cunha R, et al. Cross-sectional imaging of extranodal involvement in abdominopelvic lymphoproliferative malignancies. *Radiographics* 2007;27(6):1613-34.
11. Metzger M, Krasin MJ, Hudson MM, Oncu M. Hodgkin lymphoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Pediatric oncology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins; 2011. p. 638-63.
 12. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999;94(2):429-33.
 13. Friedberg JW, Fischman A, Neuberger D, Kim H, Takvorian T, Ng AK, et al. FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison. *Leuk Lymphoma* 2004;45(1):85-92.
 14. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P, et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 2001;19(2):414-9.
 15. Hudson MM, Krasin MJ, Kaste SC. PET imaging in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Pediatr Radiol* 2004;34(3):190-8.
 16. Rini JN, Núñez R, Nichols K, Tronco GG, Tomas MB, Hart D, et al. Coincidence-detection FDG-PET versus gallium in children and young adults with newly diagnosed Hodgkin's disease. *Pediatr Radiol*. 2005;35(2):169-78.
 17. Hines-Thomas M, Kaste SC, Hudson MM, Howard SC, Liu WA, Wu J, et al. Comparison of gallium and PET scans at diagnosis and follow-up of pediatric patients with Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(2):198-203.
 18. Shankar A, Fiumara F, Pinkerton R. Role of FDG PET in the management of childhood lymphomas--case proven or is the jury still out? *Eur J Cancer* 2008;44(5):663-73.
 19. Montravers F, McNamara D, Landman-Parker J, Grahek D, Kerrou K, Younsi N, et al. [(18F)FDG in childhood lymphoma: clinical utility and impact on management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(9):1155-65.
 20. Peters M. A study of survival in Hodgkin's disease treated radio-logically. *Am J Roentgenol* 1950;63:299-311.
 21. Fairley GH, Patterson MJ, Scott RB. Chemotherapy of Hodgkin's Disease with Cyclophosphamide, Vinblastine, and Procarbazine. *Br Med J* 1966;2(5505):75-8.
 22. Devita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970;73(6):881-95.
 23. Longo DL, Young RC, Wesley M, Hubbard SM, Duffey PL, Jaffe ES, et al. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986;4(9):1295-306.
 24. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. *Ann Intern Med* 1986;104(6):739-46.
 25. Santoro A, Bonfante V, Bonadonna G. Salvage chemotherapy with ABVD in MOPP-resistant Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1982;96(2):139-43.
 26. Klimo P, Connors JM. MOPP/ABV hybrid program: combination chemotherapy based on early introduction of seven effective drugs for advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1985;3(9):1174-82.
 27. Hudson MM, Greenwald C, Thompson E, Wilimas J, Marina N, Fairclough D, et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved-field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993;11(1):100-8.
 28. Hunger SP, Link MP, Donaldson SS. ABVD/MOPP and low-dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford experience. *J Clin Oncol* 1994;12(10):2160-6.
 29. Weiner MA, Leventhal B, Brecher ML, Marcus RB, Cantor A, Gieser PW, et al. Randomized study of intensive MOPP-ABVD with or without low-dose total-nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA2, IIIB, and IV Hodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997;15(8):2769-79.
 30. Donaldson SS, Glatstein E, Rosenberg SA, Kaplan HS. Pediatric Hodgkin's disease. II. Results of therapy. *Cancer* 1976;37(5):2436-47.
 31. Jereb B, Tan C, Bretsky S, He SQ, Exelby P. Involved field (IF) irradiation with or without chemotherapy in the management of children with Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 1984;12(5):325-32.
 32. Mauch PM, Weinstein H, Botnick L, Belli J, Cassady JR. An evaluation of long-term survival and treatment complications in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1983;51(5):925-32.
 33. Barrett A, Crennan E, Barnes J, Martin J, Radford M. Treatment of clinical stage I Hodgkin's disease by local radiation therapy alone. A United Kingdom Childrens Cancer Study Group study. *Cancer* 1990;66(4):670-4.
 34. Jenkin D, Doyle J, Berry M, Blanchette V, Chan H,

- Doherty M, et al. Hodgkin's disease in children: treatment with MOPP and low-dose, extended field irradiation without laparotomy. Late results and toxicity. *Med Pediatr Oncol* 1990;18(4):265-72.
35. Olweny CL, Katongole-Mbidde E, Kiire C, Lwanga SK, Magrath I, Ziegler JL. Childhood Hodgkin's disease in Uganda: a ten year experience. *Cancer* 1978;42(2):787-92.
36. Tan C, Jereb B, Chan KW, Lesser M, Mondora A, Exelby P. Hodgkin's disease in children. Results of management between 1970-1981. *Cancer* 1983;51(9):1720-5.
37. Behrendt H, Brinkhuis M, Van Leeuwen EF. Treatment of childhood Hodgkin's disease with ABVD without radiotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1996;26(4):244-8.
38. Hakvoort-Cammel FG, Buitendijk S, van den Heuvel-Eibrink M, Hählen K. Treatment of pediatric Hodgkin disease avoiding radiotherapy: excellent outcome with the Rotterdam-HD-84-protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43(1):8-16.
39. van den Berg H, Zsiros J, Behrendt H. Treatment of childhood Hodgkin's disease without radiotherapy. *Ann Oncol* 1997;8 Suppl 1:15-7.
40. Baez F, Ocampo E, Conter V, Flores A, Gutierrez T, Malta A, et al. Treatment of childhood Hodgkin's disease with COPP or COPP-ABV (hybrid) without radiotherapy in Nicaragua. *Ann Oncol* 1997;8(3):247-50.
41. Jacobs P, King HS, Karabus C, Hartley P, Werner D. Hodgkin's disease in children. A ten-year experience in South Africa. *Cancer* 1984;53(2):210-3.
42. Hutchinson RJ, Fryer CJ, Davis PC, Nachman J, Krailo MD, O'Brien RT, et al. MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: results of the Children's Cancer Group Phase III Trial. *J Clin Oncol* 1998;16(3):897-906.
43. Kung FH, Schwartz CL, Ferree CR, London WB, Ternberg JL, Behm FG, et al. POG 8625: a randomized trial comparing chemotherapy with chemoradiotherapy for children and adolescents with Stages I, IIA, IIIA1 Hodgkin Disease: a report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28(6):362-8.
44. Sripada PV, Tenali SG, Vasudevan M, Viswanadhan S, Sriraman D, Kandasamy R. Hybrid (COPP/ABV) therapy in childhood Hodgkin's disease: a study of 53 cases during 1989-1993 at the Cancer Institute, Madras. *Pediatr Hematol Oncol* 1995;12(4):333-41.
45. Pao WJ, Kun LE. Hodgkin's disease in children. *Hematol Oncol Clin North Am* 1989;3(2):345-65.
46. Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, Leisenring WM, Tooze JA, Goodman P, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2011 Feb 10;117(6):1806-16.
47. Dörffel W, Lüders H, Rühl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr* 2003;215(3):139-45.
48. Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 2010;28(23):3680-6.
49. Donaldson SS, Link MP, Weinstein HJ, Rai SN, Brain S, Billett AL, et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25(3):332-7.
50. Landman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T, Habrand JL, Terrier-Lacombe MJ, Bertrand Y, et al. Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy-results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. *J Clin Oncol* 2000;18(7):1500-7.
51. Tebbi CK, Mendenhall N, London WB, Williams JL, de Alarcon PA, Chauvenet AR; Children's Oncology Group. Treatment of stage I, IIA, IIIA1 pediatric Hodgkin disease with doxorubicin, bleomycin, vincristine and etoposide (DBVE) and radiation: a Pediatric Oncology Group (POG) study. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(2):198-202.
52. Schwartz CL, Constine LS. Early response-based therapy for children with Hodgkin lymphoma: a surrogate for using biology to effect cure and minimize toxicity. In: 2010 Educational Book. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncologists; 2010. p. 391-6.
53. Schellong G, Waubke-Landwehr AK, Langermann HJ, Riehm HJ, Brämswig J, Ritter J. Prediction of splenic involvement in children with Hodgkin's disease. Significance of clinical and intraoperative findings. A retrospective statistical analysis of 154 patients in the German therapy study DAL-HD-78. *Cancer* 1986;57(10):2049-56.
54. Schellong G, Brämswig J, Ludwig R, Gerein V, Jobke A, Jürgens H, et al. Combined treatment strategy in over 200 children with Hodgkin's disease: graduated chemotherapy, involved field irradiation with low dosage and selective splenectomy. A report of the cooperative therapy study DAL-HD-82. [Article in German] *Klin Padiatr* 1986;198(3):137-46. [Abstract]
55. Schellong G, Hörnig I, Brämswig J, Bökkerink JP, Steinhoff A, Ludwig R, et al. Significance of procar-

- bazine in the chemotherapy of Hodgkin's disease--a report of the Cooperative Therapy Study DAL-HD-85. [Article in German] *Klin Padiatr* 1988;200(3):205-13. [Abstract]
56. Schellong G, Hörnig-Franz I, Rath B, Ritter J, Riepenhausen M, Kabisch H, et al. Reducing radiation dosage to 20-30 Gy in combined chemo-/radiotherapy of Hodgkin's disease in childhood. A report of the cooperative DAL-HD-87 therapy study. [Article in German] *Klin Padiatr* 1994;206(4):253-62. [Abstract]
57. Schellong G, Pötter R, Brämsswig J, Wagner W, Prott FJ, Dörffel W, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17(12):3736-44.
58. Schellong G. The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: the experience of the German-Austrian Study-Group since 1978. *German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. Ann Oncol* 1996;7 Suppl 4:67-72.
59. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, Gilchrist GS, Wolden SL, Thomson J, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20(18):3765-71.
60. Wolden SL, Chen L, Kelly KM, Herzog P, Gilchrist GS, Thomson J, et al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3174-80.
61. Tebbi CK, Mendenhall NP, London WB, Williams JL, Hutchison RE, Fitzgerald TJ, et al. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(7):1259-65.
62. Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D, London WB, Hutchison RE, Sposto R, et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood* 2009;114(10):2051-9.
63. Kelly KM, Hutchinson RJ, Sposto R, Weiner MA, Lones MA, Perkins SL, et al. Feasibility of upfront dose-intensive chemotherapy in children with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: preliminary results from the Children's Cancer Group Study CCG-59704. *Ann Oncol* 2002;13 Suppl 1:107-11.
64. Kelly KM, Sposto R, Hutchinson R, Massey V, McCarten K, Perkins S, et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2011;117(9):2596-603.
65. Metzger ML, Weinstein HJ, Hudson MM, Billett AL, Larsen EC, Friedmann A, et al. Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma. *JAMA* 2012;307(24):2609-16.
66. Hudson MM, Krasin M, Link MP, Donaldson SS, Billops C, Merchant TE, et al. Risk-adapted, combined-modality therapy with VAMP/COP and response-based, involved-field radiation for unfavorable pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2004;22(22):4541-50.